

⑫ 公開特許公報(A) 平2-138260

⑤Int.Cl.⁵C 07 D 215/56
217/26
401/12

識別記号

2 1 3

庁内整理番号

8413-4C
8413-4C
6742-4C※

⑬公開 平成2年(1990)5月28日

審査請求 未請求 請求項の数 11 (全20頁)

⑭発明の名称 1-アリール-3-キノリンカルボキサミドおよび1-アリール-3-イソキノリンカルボキサミド

⑯特 願 昭63-296374

⑰出 願 昭63(1988)11月25日

優先権主張 ⑱1987年11月27日⑲米国(US)⑳125,971

⑳発 明 者 エドワード・ジェイ・ アメリカ合衆国ニュージャージー州(07060) ウォレン・グラムコウスキー オーエンズドライブ 7

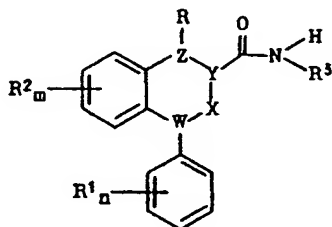
㉑出 願 人 ヘキスト-ルセル・フ アメリカ合衆国ニュージャージー州(08876) サマービル・ルート 202-206 ノース(番地なし)
アーマシユウティカル
ズ・インコーポレイテ
ッド㉒代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名
最終頁に続く

明 細 書

1 発明の名称 1-アリール-3-キノリンカルボキサミドおよび1-アリール-3-イソキノリンカルボキサミド

2. 特許請求の範囲

1) つぎの式 I



(式中 WXYZR は 2 価の基 N-CH=C-C=O 、 $\text{N-CH}_2\text{-CH-C=O}$ 、 $\text{N-CH}_2\text{-C=C-OH}$ 、 C=N-CH-C=O または C=N-C=C-OH であり、 R^1 および R^2 は独立してハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、 R^3 は置換または非置換のフェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、

トリアジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、キノリル、イソキノリルまたはベンゾチアゾリルでありそして m および n は独立して 0 または 1 の値を有する整数である) で表される化合物、その光学対掌体および医薬的に許容する酸付加塩。

2) R^3 が置換または非置換のフェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル、イソオキサゾリルまたはベンゾチアゾリルである請求項 1 記載の化合物。

3) R^3 が低級アルキルまたはハロゲンで置換されるフェニル、ピラジニル、ピリジルまたはチアゾリルである請求項 1 記載の化合物。

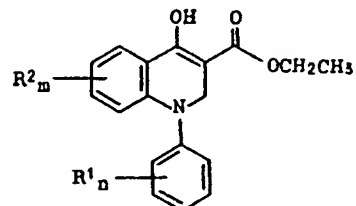
4) 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-フェニル-3-キノリンカルボキサミドである請求項 1 記載の化合物。

- 5) 1,4 - ジヒドロ - N - (4 - メチル - 2 -
チアゾリル) - 4 - オキシ - 1 - フェニル -
3 - キノリンカルボキサミドである請求項 1
記載の化合物。
- 6) N - (5 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 4
- ヒドロキシ - 1 - フェニル - 3 - イソキノ
リンカルボキサミドである請求項 1 記載の化
合物。
- 7) N - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロ
キシ - 1 - フェニル - 3 - イソキノリンカル
ボキサミドである請求項 1 記載の化合物。
- 8) N - (5 - ブロモ - 2 - ピリジニル) - 1,2
- ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル
- 3 - キノリンカルボキサミドである請求項
1 記載の化合物。
- 9) 活性成分としての請求項 1 記載の化合物お
よびそのための適当な担体を含む医薬組

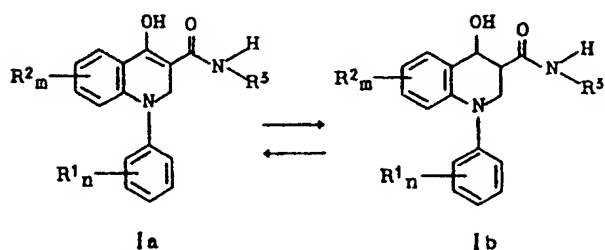
成物。

- 10) 抗炎症および／または鎮痛作用を有する医
薬を製造するための請求項 1 記載の化合物の
使用。

- 11) a) つぎの式 2

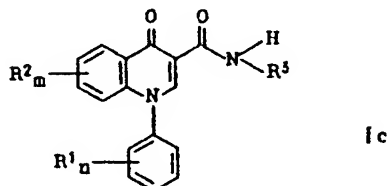
2

(式中 R^1 、 R^2 、 m および n は請求項 1 記載の
定義を有する) の化合物を式 R^3NH_2 (式中 R^3
は請求項 1 記載の定義を有する) のアリール
アミンで処理してつぎの式 1a および 1b



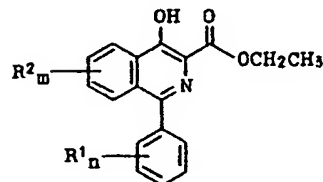
(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m および n は前述の定義を
有する) の化合物を得、

- b) 場合により上記式 1a/1b の化合物を酸化
してつぎの式 1c

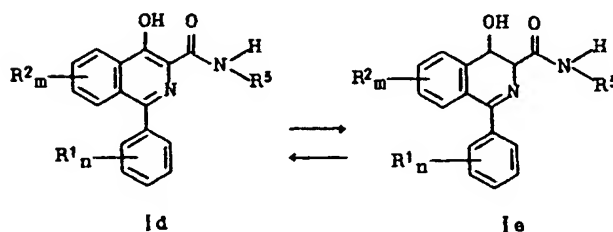


(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m および n は前述の定義
を有する) の化合物を得るかまたは

- c) つぎの式 6

6

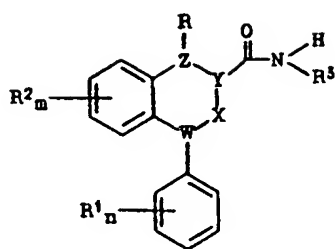
(式中 R^1 、 R^2 、 m および n は前述の定義を有す
る) の化合物を式 R^3NH_2 (式中 R^3 は前述の定義
を有する) のアリールアミンと反応させてつ
ぎの式 1d および 1e



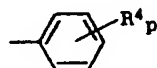
(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m および n は前述の定義を
有する) の化合物を得ることからなる請求項
1 記載の化合物を製造する方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はつぎの式 I

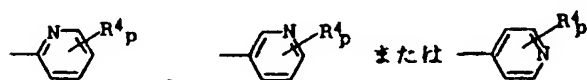


(式中 WXYZR は N-CH=C-C=O 、 $\text{N-CH}_2\text{-CH-C=O}$ 、 $\text{N-CH}_2\text{-C=C-OH}$ 、 C=N-CH-C=O および C=N-C=C-OH からなる群より選択される 2 価基であり、 R^1 および R^2 はハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群より独立して選択される 1 価基であり、 R^3 はフェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、トリアジニル、チアゾリル、チアゾアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、キノリル、イソキノリルおよびベンゾチアゾリルからなる群より選択される置換または非置換の 1 価基でありそして m および n は



(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロまたはハロゲンからなる群より選択される基でありそして p は 0 ~ 5 の値を有する整数であり、その際 p の各値について R^4 は同一または相異なることができる) を有するフェニル基である；

(b) R^3 がつぎの式



(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基でありそして p は 0 ~ 4 の値を有する整数であり、その際 p の各値について R^4 は同一または相異なることができる) を有するピリジル基である；

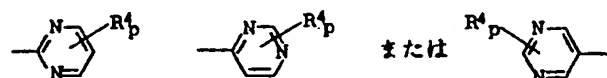
独立して 0 または 1 の値を有する整数である) で表される 1-アリール-3-キノリンカルボキサミドおよび 1-アリール-3-イソキノリンカルボキサミド、その光学対掌体並びに医薬的に許容しうる酸付加塩に関する。本発明の 1-アリール-3-キノリンカルボキサミドおよび 1-アリール-3-イソキノリンカルボキサミドは抗炎症剤および鎮痛剤として有用である。

好ましい態様として本発明は R^3 が置換および非置換のフェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル、イソオキサゾリルおよびベンゾチアゾリル基からなる群より選択される式 I の化合物に関する。

本発明のキノリンカルボキサミドおよびイソキノリンカルボキサミド類の下位群は下記の定義を有する式 I の化合物である。

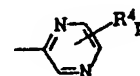
(a) R^3 がつぎの式

(c) R^3 がつぎの式



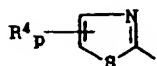
(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基でありそして p は 0 ~ 2 の値を有する整数であり、その際 p の各値について R^4 は同一または相異なることができる) を有するピリミジル基である；

(d) R^3 がつぎの式



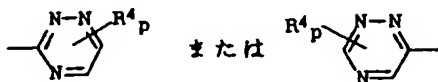
(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基であり、そして p は 0 ~ 2 の値を有する整数であり、その際 p の各値について R^4 は同一または相異なることができる) を有するピラジニル基である；

(e) R^3 がつぎの式



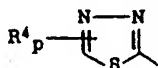
(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基であり、そして p は 0 または 1 の値を有する整数である) を有するチアゾリル基である；

(f) R^3 がつぎの式



(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基であり、そして p は 0 ~ 2 の値を有する整数であり、その際 p の各値について R^4 は同一または相異なることができる) を有するトリアジニル基である；

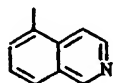
(g) R^3 がつぎの式



を有するオキサジアゾリル基である；

(j) R^3 がキノリル基の一方または両方の環において低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より独立して選択される 2 個までの置換基によつて場合により置換され、そしてその置換基は窒素原子以外の前記環に結合している 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- または 8- キノリル基である；

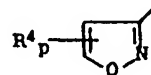
(k) R^3 がイソキノリル基の一方または両方の環において低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より独立して選択される 2 個までの置換基によつて場合により置換され、そしてその置換基は窒素原子以外の前記環に結合しているつぎの式



を有するイソキノリル基である；

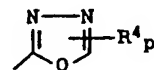
(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基であり、そして p は 0 または 1 の値を有する整数である) を有するチアゾリル基である；

(h) R^3 がつぎの式



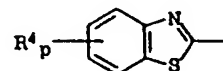
(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基であり、そして p は 0 または 1 の値を有する整数である) を有するイソオキサゾリル基である；

(i) R^3 がつぎの式



(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基であり、そして p は 0 または 1 の値を有する整数である)

(l) R^3 がつぎの式



(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基であり、そして p は 0 ~ 4 の値を有する整数であり、その際 p の各値について R^4 は同一または相異なることができる) を有するベンゾチアゾリル基である、

(m) m が 0 である、そして

(n) n が 0 である。

本明細書中に使用される以下の基については下記の定義が適用される。

「低級アルキル」は不飽和を含有せず、そして式 $-C_xH_{2x+1}$ (ここで x は 1 ~ 7 の整数である) を有する線状または分枝鎖状非環式炭化水素基を意味する。例としてはメチル、エチル、1-

プロピル、2-プロピル、1-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ヘキシルおよび4-ヘプチルがある。好ましい低級アルキル基はxが1または2である基である。

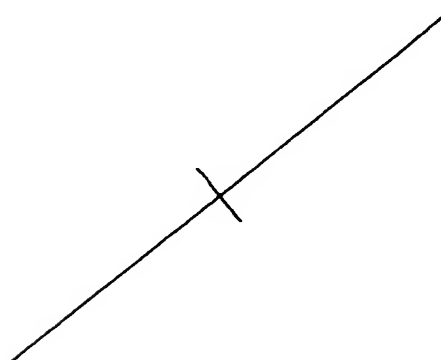
「低級アルコキシ」は式 $-OC_xH_{2x+1}$ (ここでxは1~7の整数である) で表される非環式有機基である。例としてはメトキシ、エトキシ、1-および2-プロポキシ、1,2-ジメチルエトキシ、1-ブトキシ、1-および2-ペントキシ、3-ヘキソキシおよび4-ヘプトキシがある。好ましい低級アルコキシ基はxが1または2である基である。

「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素およびイソ素基からなる群のうちの一つである。好ましいハロゲンは臭素基または塩素基である。

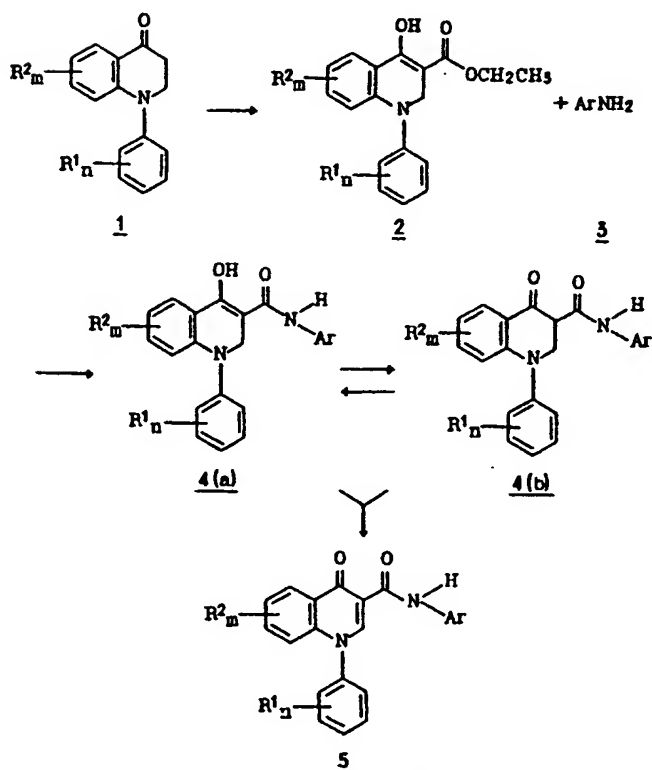
「アリール」は置換基の各々が独立して低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンまたはト

リフルオロメチルである置換基5個までによつて場合により置換されるフェニル基である。

本発明の1-アリール-3-キノリンカルボキサミドおよび1-アリール-3-イソキノリンカルボキサミドは下記の反応スキームに説明の方法により合成される。



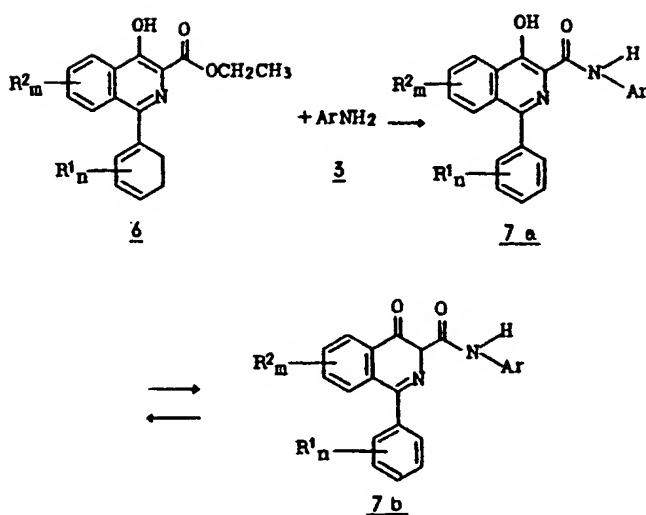
反応スキーム A



式中R¹、R²、mおよびnは前述の定義を有しそしてArは前述の定義を有する芳香族基R³である。

6(a)

反応スキーム B



式中R¹、R²、mおよびnは前述の定義を有しそしてArは前述の定義を有する芳香族基R³である。

6b

反応スキーム A に説明のように、本発明のキノリンカルボキサミド類は1-アリール-2,3

1-ジヒドロ-4-(1H)-キノロン $\underline{1}$ を1-ア
リール-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-3
-キノリンカルボン酸のエチルエステル $\underline{2}$ に変
換し、それをアリールアミン $\underline{3}$ で処理して1-
アリール-4-ヒドロキシ-3-キノリンカル
ボキサミド $\underline{4}$ (互変異性体 $\underline{4a}$ および $\underline{4b}$ として存
在している)を製造し、次いでそれを場合により
酸化して対応する4-オキシ誘導体 $\underline{5}$ にする。

2,3-ジヒドロ-1-フエニル-4-(1H)-
キノロン $\underline{1}$ の製造は本技術分野でよく知られ
ている。例えば Hurd, C.D. 氏等著「J. Am. Chem. Soc.」
76, 5065 (1954)を参照されたい。そこには閉
環試案としてポリ磷酸を用いて N,N-ジフエニ
ル- β -アラニンを環化することによる 2,3-
ジヒドロ-4-(1H)-キノロンの製造が記載
されている。キノロン $\underline{1}$ の変換はアルカリ金属
水素化物(例えば水素化カリウム、水素化ナト

リウム、水素化リチウムであるが、水素化ナト
リウムがより好ましい)の存在下でのジエチル
カルボネートによる処理によつて遂行される。
典型的には、この縮合は適当な有機溶媒の存在
下に約 20°から溶媒媒体の還流温度までにおい
て行れる。この反応は還流条件下で行うのが好
ましい。適当な溶媒としては芳香族炭化水素(例
えばベンゼン、キシレン、トルエン)、ジメチ
ルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドを
挙げることができる。ベンゼンがより好ましい。

アリールアミン $\underline{3}$ での処理によるエステル $\underline{2}$
のアミノリシスは通常適当な有機溶媒の存在下
に約 20°から溶媒媒体の還流温度までにおい
て行れる。好ましくはこの反応は還流条件下で
行れる。適当な溶媒としてはエーテル溶媒例え
ばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-
ジメトキシエタン、ジオキサンが挙げられる。

テトラヒドロフランがより好ましい。

カルボキサミド $\underline{4}$ の酸化は約 0°から溶媒媒体
の還流温度までにおいて適当な酸化剤(例えば
二酸化マンガ、過マンガン酸バリウム)で処
理することにより達成される。この酸化は適当
な有機溶媒(例えばベンゼン、トルエン、キシ
レンのような炭化水素または例えばジクロロエ
タン、クロロホルムのようなハロ炭素)の存在
下で行うのが望ましい。

反応スキーム B に説明のように、1-アリ
ール-4-ヒドロキシ-3-イソキノリンカルボ
ン酸エチルエステル $\underline{6}$ のアミノリシスによつて
1-アリール-3-イソキノリンカルボキサミ
ド $\underline{7}$ (互変異性体 $\underline{7a}$ および $\underline{7b}$ として存在してい
る)が製造される。1-アリール-4-ヒドロ
キシ-3-イソキノリンカルボン酸のエチルエ
ステルの製造は本技術分野においてよく知られ

ている。例えば Marsili 氏等著「Ann. Chim.」52、
112 (1962)を参照されたい。エステル $\underline{6}$ のア
ミノリシスは約 20°から溶媒媒体の還流温度に
おいて非反応性有機溶媒の存在下でのアリ
ールアミン $\underline{3}$ による処理によつて遂行される。適
当な溶媒としては例えばテトラヒドロフラン、ジ
エチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンおよ
びジオキサンのようなエーテル溶媒並びに例
えばベンゼン、トルエンおよびキシレンのよう
な炭化水素を挙げることができる。溶媒の選択は
反応させる個々のアリールアミン $\underline{3}$ によつて変
えられる。一般にベンゼンまたはテトラヒド
ロフランがより好ましい。この反応は塩基性条
件下で行うのが望ましい。適当な塩基としてはア
ルカリ金属水素化物が挙げられるが、水素化ナ
トリウムがより好ましい。生成物の収量を増加
させるにはこの反応を超音波浴中で行うのが望

ましい。

本発明化合物には下記の化合物を挙げることができる。

4 - ヒドロキシ - N - (4 - メトキシフェニル)

- 1 - フェニル - 3 - イソキノリンカルボキサミド ;

1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 - フェニル -
N - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル)
- 3 - キノリンカルボキサミド ;

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (3 -
ニトロフェニル) - 1 - フェニル - 3 - キノ
リンカルボキサミド ;

3,4 - ジヒドロ - N - (2 - フルオロフェニル)
- 4 - オキソ - 1 - フェニル - 3 - イソキノ
リンカルボキサミド ;

4 - ヒドロキシ - N - (5 - ニトロ - 2 - ピリ
ジル) - 1 - フェニル - 3 - イソキノリンカ

ル - N - (2,3,5,6 - テトラフルオロ - 4 -
ピリジル) - 3 - キノリンカルボキサミド ;

1,2 - ジヒドロ - N - (3,5 - ジプロモ - 2 -
ピリジル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル
- 3 - キノリンカルボキサミド ;

1,4 - ジヒドロ - N - (4 - メチル - 2 - ピリ
ジル) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 3 - キ
ノリンカルボキサミド ;

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニ
ル - N - (4 - ピリミジル) - 3 - キノリン
カルボキサミド ;

1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 - フェニル -
N - (2 - ピリミジル) - 3 - キノリンカル
ボキサミド ;

4 - ヒドロキシ - N - (4 - メチル - 2 - ピリ
ミジル) - 1 - フェニル - 3 - イソキノリン
カルボキサミド ;

ルボキサミド ;

3,4 - ジヒドロ - N - (5 - プロモ - 2 - ピリ
ジル) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 3 - イ
ソキノリンカルボキサミド ;

4 - ヒドロキシ - N - (3 - ニトロ - 2 - ピリ
ジル) - 1 - フェニル - 3 - イソキノリンカ
ルボキサミド ;

4 - ヒドロキシ - N - (3 - クロロ - 2,5,6 -
トリフルオロ - 4 - ピリジル) - 1 - フェニ
ル - 3 - イソキノリンカルボキサミド ;

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (2 -
メトキシ - 5 - ピリジル) - 1 - フェニル -
3 - キノリンカルボキサミド ;

1,4 - ジヒドロ - N - (4,6 - ジメチル - 2 -
ピリジル) - 4 - オキソ - 1 - フェニル - 3
- キノリンカルボキサミド ;

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニ

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 -
クロロ - 6 - メチル - 2 - ピリミジル) - 1
- フェニル - 3 - キノリンカルボキサミド ;

4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - N - (2 - ピ
ラジニル) - 3 - イソキノリンカルボキサミ
ド ;

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニ
ル - N - (1,2,4 - トリアジン - 3 - イル)
- 3 - キノリンカルボキサミド ;

1,2 - ジヒドロ - N - (5,6 - ジメチル - 1,2,4
- トリアジン - 3 - イル) - 4 - ヒドロキシ
- 1 - フェニル - 3 - キノリンカルボキサミ
ド ;

4 - ヒドロキシ - N - (2 - クロロ - 5 - テア
ゾリル) - 1 - フェニル - 3 - イソキノリン
カルボキサミド ;

1,2 - ジヒドロ - N - (4,5 - ジメチル - 2 -

チアゾリル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニ
ル - 3 - キノリンカルボキサミド;
4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - N - (1,3,4 -
チアジアゾール - 2 - イル) - 3 - イソキノ
リンカルボキサミド;
1,4 - ジヒドロ - N - (5 - エチル - 1,3,4 -
チアジアゾール - 2 - イル) - 4 - オキソ -
1 - フェニル - 3 - キノリンカルボキサミド;
1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニ
ル - N - (2 - メルカプト - 1,3,4 - チアジ
アゾール - 5 - イル) - 3 - キノリンカルボ
キサミド;
4 - ヒドロキシ - N - (5 - ニトロ - 2 - チア
ゾリル) - 1 - フェニル - 3 - イソキノリン
カルボキサミド;
4 - ヒドロキシ - N - (5 - メチル - 1,3,4 -
オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - フェニ

ンカルボキサミド;
1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 -
メトキシ - 2 - ベンゾチアゾリル) - 1 - フェ
ニル - 3 - キノリンカルボキサミド;
1,2 - ジヒドロ - N - (5,6 - ジメチル - 2 -
ベンゾチアゾリル) - 4 - ヒドロキシ - 1 -
フェニル - 3 - キノリンカルボキサミド;
1,2 - ジヒドロ - 6,7 - ジメチル - 4 - ヒドロ
キシ - 1 - フェニル - N - フェニル - 3 - キ
ノリンカルボキサミド;
6 - クロロ - 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ
- 1 - フェニル - N - フェニル - 3 - キノリ
ンカルボキサミド;
6,7 - ジクロロ - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソ
- 1 - フェニル - N - (2 - ピリジル) - 3
- キノリンカルボキサミド;
1,2 - ジヒドロ - 6,7 - ジメトキシ - 4 - ヒド

ル - 3 - イソキノリンカルボキサミド;
4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - N - (3 - キ
ノリル) - 3 - イソキノリンカルボキサミド;
3,4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 - フェニル -
N - (5 - キノリル) - 3 - イソキノリンカ
ルボキサミド;
1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニ
ル - N - (6 - キノリル) - 3 - キノリンカ
ルボキサミド;
1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 - フェニル -
N - (8 - キノリル) - 3 - キノリンカルボ
キサミド;
1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (2 -
メチル - 4 - キノリル) - 1 - フェニル - 3
- キノリンカルボキサミド;
1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (5 -
イソキノリル) - 1 - フェニル - 3 - キノリ

ロキシ - 1 - フェニル - N - (4 - メチル -
2 - チアゾリル) - 3 - キノリンカルボキサ
ミド;
1,2 - ジヒドロ - 1 - (4 - クロロフェニル)
- 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - N - フェ
ニル - 3 - キノリンカルボキサミド;
1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - (4 -
メチルフェニル) - N - (2 - ピラジニル)
- 3 - キノリンカルボキサミド; および
4 - オキソ - 1 - フェニル - 1,2,3,4 - テトラ
ヒドロ - N - (2 - チアゾリル) - 3 - キノ
リンカルボキサミド

本発明化合物は哺乳動物の炎症を抑制するこ
とができるので抗炎症剤として有用である。該
化合物の活性はカラゲーニンで誘起されるラッ
トの足の浮腫の抗炎症検定で測定される(「Proc.
Soc. Exptl. Biol. Med.」111, 544(1962)およ

び「J. Pharmacol. Exp.」166、90(1969)参照]。
いくつかの本発明化合物に関する抗炎症性試験
の結果は第1表に示すとおりである。

第 1 表

カラゲーニンで誘起されたラットの足の浮腫の抑制

化 合 物	抑制%
1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル -N-フェニル-3-キノリンカルボキサミド	-28%
1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル -N-2-ピラジニル-3-キノリンカルボキサミド	-24%
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N -(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド	-25%
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N -(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド	-23%
1,4-ジヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)- 4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボ キサミド	-28%
アスピリン	-29%

経口による100mg/kgのスクリーニング投与量

本発明化合物の抗炎症活性はまた、ラットに

(footpad)に注射した。試験化合物懸濁液(10
mg/kg)をアジュバント懸濁液注射の前日に経口
投与し、その投与を21日間毎日続けた。ラッ
ト10匹からなる1つの群を供試薬物のために
使用した。この供試薬物とともに標準群、アジ
ュバントを注射された対照群および注射されな
かつた対照群を実験した。対照動物はビヒクル
(10ml/kg)を摂取した。C.A. Winter氏等著「Proc.
Soc. Exp. Biol. Med.」111、544(1962)に記載
の方法によつて、前記アジュバント懸濁液を投
与した日およびその後の日(通常5日目、10
日目、18日目および21日目)に注射された
足および注射されなかつた足の各容量を測定し
た。

足(注射された足および注射されなかつた足)

の容量の抑制%は以下の式によつて計算した。

おけるアジュバント誘起の多発関節炎症候でも
測定される。この活性はC.M. Pearson氏等著「Arth-
ritis and Rheumatism」2、440(1959)に記載の
と同様の手法によつて測定した。

体重が150~175gであるチャールズリバー
ウイスタルルイス(Charles River-Wistar Lewis)
ラット10匹からなる各群を別個に収容し、ラ
ット用の規則正しい食餌を与えた。水は任意に
与えた。前記アジュバントはミクロバクテリウ
ムブチリカム(Mycrobacterium butyricum)(ミシ
ガン州デトロイトのDifco Laboratories社製)75
mgをホワイトパラフィンオイル10ml中に懸濁
して投与前に室温で2時間攪拌し続けることに
よつて調製した。試験化合物は薬物を水中に懸
濁し、懸濁液10ml当たりトウイーン801滴を
加えることによつて調製した。このアジュバン
ト懸濁液(0.1ml)をラットの左後足の支脚皿

$$\text{抑制\%} = \frac{\text{注射された(または薬物処置された場
注射されなかつた) - 足の平均の足容量
対照の場合の平均の 変化
足容量変化}}{\text{注射された(または注射されなかつた)
対照の場合の平均足容量変化}} \times 100$$

本発明化合物のいくつかに関して行つたアジ
ュバント生起の多発関節炎症候の試験手法の結
果は下記第2表に示すとおりである。

第 2 表

化 合 物	アジュバント 処置の足	注射され なかつた足
1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1- フェニル-N-フェニル-3-キノリン カルボキサミド ²	-5%	-26%
N-(5-プロモ-2-ピラジニル)- 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1- フェニル-3-キノリンカルボキサミド ²	-2	-22%
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェ ニル-N-(2-ピラジニル)-3-キ ノリンカルボキサミド ²	-7%	-23%
1,4-ジヒドロ-N-(4-メチル-2- チアゾリル)-4-オキソ-1-フェ ニル-3-キノリンカルボキサミド ²	-12%	-26%

4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピリジリル)-3-イソキノリンカルボキサミド	+1 %	-17%
N-(5-クロロ-2-ピリジニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド ²	-22%	-38%
アスピリン ²	-22%	-33%

² 経口による50 mg/kgのスクリーニング投与量

³ 経口による45 mg/kgのスクリーニング投与量

炎症治療に必要な患者に本発明化合物を1日当たり体重1 kgにつき経口、非経口または静脈内による有効投与量約1～約300 mgで投与する場合に炎症抑制が達成される。1日当たり体重1 kgにつき約1～約100 mgの投与量で炎症を有効に抑制する化合物が特に望ましい。しかしながら、いずれもの個々の患者にとつての具体的な投与量範囲は各個人の必要性並びに前記化合物の投与を管理、監督する人の専門的な判断によつて調整されるべきであることは理解されよ

悶 (writhe) が生起される。

体重が18～30 gである雄マウス(チャールズリバー、CD-1)を全部で28匹、時間応答に関して用いる。被験動物は任意に食物と水を摂取する。試験化合物を蒸留水中に溶解させるかまたは適当な表面活性剤例えばトウイーン80を1滴含有する蒸留水中に懸濁させる。

前記フェニル-p-キノンを投与する15分前、30分前、45分前および60分前に5匹の動物からなる4つの群(20匹の動物)に試験化合物を皮下または経口投与する。対照群(1つの群当たり2匹の動物)は等容量のビヒクルを摂取する。フェニル-p-キノンの投与後に各マウスを別々に1リットルビーカー中に入れそして5分後に10分間観察する。各動物について苦悶の数を記録する。抑制%を計算するのに以下の式を用いる。

う。本明細書中に記載の投与量は単に例示であつて、本発明の範囲または実施を制限するものではない。

また、本発明化合物は哺乳動物の疼痛を軽減することができるので鎮痛剤として有用である。鎮痛効能を測定するのに用いる手法は、鎮痛活性についての標準検定であるマウスにおけるフェニル-p-キノンの苦悶検定の変形である(Proc. Soc. Exptl. Med. 95, 729 (1957) 参照)。この変形された手法に従つてフェニル-p-ベンゾキノン(Eastman社製、125mg)を95%エタノール5 ml中に溶解し、その溶液を蒸留水で全量100 mlに希釈する。この溶液を被験マウスに体重1 kg当たり10 mlの量で腹腔内投与する。胴体をひねつたり、曲げたりし、腹壁を引込めたり、背部を前湾姿勢にして弓なりになりながら1フィート以上内の方へ旋回する特徴的な“苦

$$\frac{\text{対照群の} \bar{x} \text{ 苦悶} - \text{薬物群の} \bar{x} \text{ 苦悶}}{\text{対照群の} \bar{x} \text{ 苦悶}} \times 100$$

供試薬物活性のピーク時に1つの群当たり10匹の動物を試験する以外は、前記の時間応答の場合と同じ方法で投与量範囲の測定を行う。5匹の動物、4つの供試薬物群および1つのビヒクル対照を用いる。動物に投与し、無作為な方法を用いて試験する最大の抑制%を有する時間をピーク時とみなす。

計算値のED₅₀、すなわち試験化合物が50%苦悶を抑制する投与量はコンピュータによる一次回帰分析によつて測定する。本発明化合物のいくつかについてのフェニル-p-キノンの苦悶検定の結果は下記第3表に示すとおりである。

第 3 表

化 合 物	鎮痛活性(皮下に よる20mg/kgのス クリーニング投与 量での苦悶抑制%)
N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド	51%
N-(5-クロロ-2-ピリジニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド	57%
1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド	31%
N-(5-プロモ-2-ピリジニル)-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド	39%
1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド	36%
1,4-ジヒドロ-N-(6-メチル-2-ピリジニル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド	35%
1,4-ジヒドロ-N-(5-メチル-2-ピリジニル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド	30%
アスピリン	ED ₅₀ =328mg/kg (皮下)

に投与することができる。本発明の1-アリアル-3-キノリンカルボキサミドおよび1-アリアル-3-イソキノリンカルボキサミドはそれ自体で有効であるけれども、安定性、便宜性、溶解性増大等のためにそれらの医薬的に許容しうる酸付加塩の形態で調製されかつ投与されうる。

医薬的に許容しうる酸付加塩の好ましいものとしては鉱酸例えば塩酸、硫酸、硝酸等の塩、一価カルボン酸例えば酢酸、プロピオン酸等の塩、二価カルボン酸例えばコハク酸の塩並びに三価カルボン酸例えばクエン酸等の塩を挙げることができる。

本発明化合物の有効量は例えば不活性希釈剤または食用担体とともに経口投与されうる。それらはゼラチンカプセル中に封入されるかまたは錠剤に圧縮されうる。経口治療投与の場合に

鎮痛治療を必要とする患者に本発明化合物を1日当たり体重1kgにつき1~300mgの経口、非経口または静脈内有効量として投与すると無痛覚が得られる。1日当たり体重1kgにつき約1~約100mgの投与量で有効な無痛覚を与える化合物が特に望ましい。しかしながら、いずれもの個々の患者にとつての具体的な投与量範囲は各個人の必要性並びに前記化合物の投与を管理、監督する人の専門的な判断によつて調整されるべきであることは理解されよう。さらに、本明細書中に記載の投与量は単に例示であつて、決して本発明の範囲または実施を制限するものではないことも理解されよう。

本発明化合物の有効量は、種々の方法のいずれかで、例えばカプセルまたは錠剤で経口的に、滅菌性溶液または懸濁液の形態で非経口的に、そしてある場合には滅菌性溶液の形態で静脈内

は前記化合物を賦形剤とともに混入して、錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ剤、カシエ剤、チューインガム剤等の形態で使用することができる。これらの製剤は少なくとも0.5%の活性化合物を含有すべきであるが、しかし個々の形態によつて変化することができそして好都合には単位重量の4%~約70%であるのがよい。このような組成物中における活性化合物の量は適当な投与量が得られるような量である。本発明による好ましい組成物および製剤は経口投与単位剤形が10~300mgの活性化合物を含有するように調製される。

錠剤、丸剤、カプセル、トローチ等はまた以下の成分をも含有することができる。すなわち結合剤例えば微結晶性セルロース、トラガカントゴムもしくはゼラチン；賦形剤例えばデンプンもしくはラクトース；崩壊剤例えばアルギン

酸、プロモゲル (Promogel™)、コーンスターチ等；潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウムもしくはステロテックス (Sterotex)；滑沢剤例えばコロイド性二酸化珪素および甘味剤例えばスクロースもしくはサツカリン、または香味剤例えばペパーミント、サリチル酸メチルもしくはオレンジ香料を含有することができる。単位剤形がカプセルである場合には前記型の物質の外に液状担体例えば脂肪油を含有することができる。その他の単位剤形はその投与量単位の物理学的形態を調整するその他種々の物質例えばコーティング剤を含有することができる。すなわち錠剤または丸剤は糖、セラックまたは他の腸溶コーティング剤で被覆されうる。シロップ剤は活性化合物の外にスクロースおよび／またはその他の甘味剤、保存剤、色素、着色剤および／または香料を含有することができる。これら

またはその他の合成溶媒；抗菌剤例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン類；抗酸化剤例えばアスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート化剤例えばエチレンジアミン四酢酸；緩衝剤例えば酢酸塩、クエン酸塩または磷酸塩並びに強度調整剤例えば塩化ナトリウムまたはデキストロース。該非経口製剤はガラスもしくはプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器または多重投与用バイアル中に封入することができる。

以下に本発明を実施例により説明するが、それらは本発明を限定するものではない。

実施例 1

4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピリジル)-3-イソキノリンカルボキサミド

ベンゼン 100 ml 中における水素化ナトリウム (50% 油状分散液として) 1.14 g の攪拌スラ

種々の組成物を調製する際に用いられる物質は、その使用量において当然製薬的に純粋かつ無毒でなければならない。

非経口治療投与の場合には、本発明の活性化合物を溶液または懸濁液中に混入させることができる。これらの製剤は少くとも 0.1% の活性化合物を含有すべきであるが、しかしその重量の 0.5~約 50% で変更させてもよい。このような組成物中における活性化合物の量は適当な投与量が得られるような量である。本発明による好ましい組成物および製剤は、非経口投与量単位が 0.5~100 mg の活性化合物を含有するように調製される。

前記溶液または懸濁液はまた以下の成分を含有してもよい。滅菌希釈剤例えば注射用蒸留水、生理学的塩溶液、不揮発油、ポリエチレングリコール類、グリセリン、プロピレングリコール

リーに 2-アミノピリジン 2.25 g を加えた。室温で 15 分間攪拌後このスラリーを、ベンゼン 50 ml 中に溶解した 4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル 2.25 g の溶液で処理した。1 時間還流後反応混合物を室温に冷却し、水で冷却し次いで熱テトラヒドロフラン 100 ml ずつで 3 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、伊過し次いで蒸発させて 4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピリジル)-3-イソキノリンカルボキサミド 1.7 g (65%) を得た。ジクロロメタンから再結晶して分析試料を得た。融点 228~230℃

元素分析値 (C₂₁H₁₅N₃O₂ として)

	C%	H%	N%
計算値:	73.88	4.42	12.31
実測値:	73.53	4.48	12.35

実施例 2

4-ヒドロキシ-N-(6-メチル-2-ピリジル)-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド

ベンタンで洗浄した水素化ナトリウム 4.1 g をテトラヒドロフラン 100 ml 中に入れた攪拌スラリーを 2-アミノ-6-メチルピリジン 9.1 g で処理し、超音波浴中に 1.5 時間浸した。次にこの攪拌スラリーを、テトラヒドロフラン 50 ml 中に溶解した 4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル 10 g の溶液で処理し、一夜還流した。その後反応混合物を室温に冷却し次いで水で冷却した。得られた沈殿を集め、乾燥しそしてメタノール-水の 1:1 溶液 300 ml 中に溶解した。この溶液中に pH 7.5 が得られるまで二酸化炭素を泡立たせた。得られた沈殿を集め、乾燥し次いでジ

スラリーを 4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル 10 g で処理し次いで 10 時間還流した。その後反応混合物を室温に冷却しそして水で冷却した。得られた沈殿を酢酸エチルから再結晶し、次いでさらにアセトンから再結晶して N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド 6.1 g (48%) を得た。融点 195~197℃

元素分析値 (C₂₂H₁₅ClN₂O₂ として)

	C%	H%	N%
計算値:	70.49	4.03	7.47
実測値:	70.68	4.07	7.66

実施例 4

N-(5-クロロ-2-ピリジル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド

クロロメタンから再結晶して 4-ヒドロキシ-N-(6-メチル-2-ピリジル)-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド 8.4 g (69%) を得た。融点 261~263℃

元素分析値 (C₂₂H₁₇N₃O₂ として)

	C%	H%	N%
計算値:	74.34	4.82	11.82
実測値:	74.12	4.98	11.73

実施例 3

N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド

ヘキサランで洗浄した水素化ナトリウム 4.08 g を乾燥テトラヒドロフラン 150 ml 中に入れた攪拌スラリーを、テトラヒドロフラン 10 ml 中に溶解した 3-クロロアニリン 10.8 g の溶液で処理し、超音波浴中に 30 分間浸した。この攪拌

乾燥テトラヒドロフラン 100 ml 中における水素化ナトリウム 2.3 g の攪拌スラリーを 2-アミノ-5-クロロピリジン 6.1 g で処理しそして超音波浴中に 30 分間浸した。次いで攪拌スラリーを 4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル 7.0 g をテトラヒドロフラン 70 ml 中に溶解した溶液で処理し次いで 16 時間還流した。次にこの溶液を室温に冷却しそして水 20 ml で冷却した。得られた沈殿をメタノール水溶液 500 ml 中に溶解し、二酸化炭素ガスで処理した。沈殿を温メチルホルムアミド 500 ml から再結晶して N-(5-クロロ-2-ピリジル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド 7.5 g (84%) を得た。融点 249~251℃

元素分析値 (C₂₁H₁₄ClN₃O₂ として)

	C%	H%	N%
計算値:	67.11	3.75	11.18
実測値:	67.28	4.03	11.19

実施例 5

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - N - (2 - ピリジル) - 3 - キノリンカルボキサミド

工程 1

水素化ナトリウム 7.2 g をベンゼン 200 ml に入れて攪拌したスラリーに 2,3 - ジヒドロ - 1 - フェニル - 4 (1H) - キノロン 29 g をベンゼン 200 ml 中に溶解した溶液を滴加した。このスラリーを室温で 1 時間攪拌し次いでジエチルカルボネート 23.6 g で処理した。得られた懸濁液を 5 時間還流し、室温に冷却しそして水 200 ml で冷却した。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し次いで蒸発させ

時間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー (シリカゲル: 溶離剤として 1:1 酢酸エチル - ヘキサンを使用) により精製して 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - N - (2 - ピリジル) - 3 - キノリンカルボキサミド 3.7 g (73%) を得た。融点 145°C (分解)

元素分析値 ($C_{21}H_{17}N_3O_2$ として)

	C%	H%	N%
計算値:	73.45	4.99	12.23
実測値:	73.45	5.03	12.16

実施例 6

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (5 - メチル - 3 - イソオキサゾリル) - 1 - フェニル - 3 - キノリンカルボキサミド

3 - アミノ - 5 - メチルイソオキサゾール 20 g および 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1

た。残留物を高速液体クロマトグラフィー (シリカゲル: 溶離剤としてジクロロメタンを使用) により精製して 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル 2.24 g (59%) を得た。ジエチルエーテルから再結晶して分析試料を得た。融点 103~106°C

元素分析値 ($C_{18}H_{17}NO_3$ として)

	C%	H%	N%
計算値:	73.19	5.80	4.74
実測値:	72.95	5.83	4.67

工程 2

2 - アミノピリジン 2.8 g および 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル 4.2 g をトルエン 190 ml 中に溶解した溶液を 4 Å モレキュラーシーブ 10 g 含有のソックスレー装置中で 16

- フェニル - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル 5.5 g をトルエン 260 ml 中に溶解した溶液を 4 Å モレキュラーシーブ 10 g を含有するソックスレー装置中で 10 時間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー (シリカゲル: 溶離剤として 3:1 酢酸エチル - ヘキサンを使用) により精製して 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (5 - メチル - 3 - イソオキサゾリル) - 1 - フェニル - 3 - キノリンカルボキサミド 3.5 g (51%) を得た。ジクロロメタンから再結晶して分析試料を得た。融点 148~150°C

元素分析値 ($C_{20}H_{17}N_3O_3$ として)

	C%	H%	N%
計算値:	69.15	4.93	12.09
実測値:	69.16	5.16	11.89

実施例 7

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニ
ル - N - (2 - チアゾリル) - 3 - キノリンカ
ルボキサミド

2 - アミノチアゾール 4.08g および 1,2 - ジ
ヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 3 -
キノリンカルボン酸エチルエステル 8.0g をト
ルエン 250 ml 中に溶解した溶液を 4 Å モレキュ
ラーシーブ 10g 含有のソックスレー装置中に
おいて 30 分間還流した。揮発性物質を蒸発さ
せて残留物を得、それを高速液体クロマトグラ
フィー (シリカゲル：溶離剤として 1 : 2.5 酢
酸エチル - ジクロロメタンを使用) により精製
した。得られた溶液を脱気しそして蒸発させた。
残留物をジエチルエーテルから再結晶して 1,2
- ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル -
N - (2 - チアゾリル) - 3 - キノリンカルボ
キサミド 6.35g (67%) を得た。融点 220℃

により精製した。得られた溶液を脱気し次いで
蒸発させた。残留物をジエチルエーテルから再
結晶して 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1
- フェニル - N - フェニル - 3 - キノリンカル
ボキサミド 7.55g (65%) を得た。融点 120℃
元素分析値 (C₂₂H₁₈N₂O₂ として)

	C%	H%	N%
計算値：	77.17	5.30	8.18
実測値：	77.37	5.42	8.16

実施例 9

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニ
ル - N - (2 - ピラジニル) - 3 - キノリンカ
ルボキサミド

2 - アミノピラジン 12.08g および 1,2 - ジ
ヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 3 -
キノリンカルボン酸エチルエステル 25.0g をト
ルエン 500 ml 中に溶解した溶液を 4 Å モレキュ

(分解)

元素分析値 (C₁₉H₁₅N₃O₂ として)

	C%	H%	N%
計算値：	65.31	4.33	12.03
実測値：	65.14	4.35	11.96

実施例 8

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニ
ル - N - フェニル - 3 - キノリンカルボキサミ
ド

アニリン 12.63g および 1,2 - ジヒドロ - 4
- ヒドロキシ - 1 - フェニル - 3 - キノリンカ
ルボン酸エチルエステル 10.0g をトルエン 250
ml 中に溶解した溶液を 4 Å モレキュラーシーブ
10g 含有のソックスレー装置中において 24
時間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物
を得、それを高速液体クロマトグラフィー (シ
リカゲル：溶離剤として ジクロロメタンを使用)

ラーシーブ 20g 含有のソックスレー装置中で
24 時間還流した。揮発性物質を蒸発させて残
留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー
(シリカゲル：溶離剤として 4% 酢酸エチル -
ジクロロメタンを使用) により精製した。得ら
れた溶液を脱気し次いで蒸発させた。残留物を
ジエチルエーテルから再結晶して 1,2 - ジヒド
ロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - N - (2
- ピラジニル) - 3 - キノリンカルボキサミド
13.15g (45%) を得た。融点 184~186℃

元素分析値 (C₂₀H₁₆N₄O₂ として)

	C%	H%	N%
計算値：	69.75	4.68	16.27
実測値：	69.38	4.51	16.25

実施例 10

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 -
メチル - 2 - チアゾリル) - 1 - フェニル - 3

-キノリンカルボキサミド

2-アミノ-4-メチルチアゾール 14.5 g および 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル 25.0 g をトルエン 250 ml 中に溶解した溶液を 4 Å モレキュラーシーブ 20 g 含有のソックスレー装置中で 24 時間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー（シリカゲル：溶離剤として 2% ジエチルエーテル-ジクロロメタンを使用）により精製し次にジエチルエーテルから再結晶して 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 20.7 g (67%) を得た。融点 228~230℃

元素分析値 (C₂₀H₁₇N₃O₂S として)

C% H% N%

計算値： 66.09 4.72 11.56

実測値： 65.78 4.78 11.42

実施例 11

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(6-メチル-2-ピリジル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド

2-アミノ-6-メチルピリジン 5.49 g および 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル 10.0 g をトルエン 250 ml 中に溶解した溶液を 4 Å モレキュラーシーブ 10 g 含有のソックスレー装置中で一夜還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー（シリカゲル：溶離剤として 2% 酢酸エチル-ジクロロメタンを使用）により精製した。得られた溶液を脱気し次いで蒸発させた。残留

物をジエチルエーテルから再結晶して 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(6-メチル-2-ピリジル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 5.30 g (43%) を得た。融点 74~77℃

元素分析値 (C₂₂H₁₉N₃O₂ として)

C% H% N%

計算値： 73.93 5.36 11.76

実測値： 74.08 5.59 11.82

実施例 12

N-(5-プロモ-2-ピリジル)-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド

2-アミノ-5-プロモピリジン 21.98 g および 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル 25.0 g をトルエン 250 ml 中に溶解した溶液を

4 Å モレキュラーシーブ 20 g 含有のソックスレー装置中で 24 時間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー（シリカゲル：溶離剤としてジクロロメタンを使用）により精製した。得られた溶液を脱気し次いで蒸発させて N-(5-プロモ-2-ピリジル)-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 23.56 g (66%) を得た。融点 153~154℃

元素分析値 (C₂₁H₁₆BrN₃O₂ として)

C% H% N%

計算値： 59.73 3.82 9.95

実測値： 59.67 3.92 9.84

実施例 13

1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボキ

サミド

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボキサミド 2.4 g をベンゼン 150 ml 中に溶解した溶液を活性二酸化マンガンを 8.4 g で処理した。このスラリーを室温で 30 分間攪拌し、濾過しそして蒸発させた。残留物をジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶して 1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボキサミド 2.19 g (92%) を得た。融点 238~240℃

元素分析値 (C₂₁H₁₅N₃O₂ として)

	C%	H%	N%
計算値:	73.88	4.42	12.30
実測値:	73.53	4.44	12.18

実施例 14

1,4-ジヒドロ-N-(5-メチル-3-イソ

元素分析値 (C₂₀H₁₅N₃O₃ として)

	C%	H%	N%
計算値:	69.55	4.37	12.16
実測値:	69.40	4.32	12.10

実施例 15

1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-チアゾリル)-3-キノリンカルボキサミド

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-チアゾリル)-3-キノリンカルボキサミド 6.67 g をジクロロメタン 100 ml 中に溶解した攪拌溶液に過マンガン酸バリウム 2.67 g をジクロロメタン 500 ml 中に溶解した溶液を滴加した。室温で 6 時間攪拌した後この溶液を濾過し次いで蒸発させた。残留物をクロホルムから再結晶して 1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-チアゾリル)

オキサゾリル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド

3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール 60 g および 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル 10 g をトルエン 150 ml 中に溶解した溶液を 4 Å モレキュラーシーブ 10 g 含有のソックスレー装置中で 16 時間還流した。この溶液を室温に冷却し、活性二酸化マンガンを 30 g で処理し、30℃で 3 時間攪拌しそして濾過した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー(シリカゲル: 溶離剤として 1% メタノール-ジクロロメタンを使用)により精製して 1,4-ジヒドロ-N-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 5.8 g (49%) を得た。融点 163~164℃

-3-キノリンカルボキサミド 5.70 g (86%) を得た。融点 290℃

元素分析値 (C₁₉H₁₄N₃O₂S として)

	C%	H%	N%
計算値:	65.70	4.06	12.10
実測値:	65.44	3.82	12.19

実施例 16

1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-フェニル-3-キノリンカルボキサミド

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 15.0 g をトルエン 250 ml 中に溶解した溶液を活性二酸化マンガンを 60.0 g で処理しそして室温で 4 時間攪拌した。このスラリーを濾過し次いで蒸発させた。残留物を最初にフラツシユクロマトグラフィー(シリカゲル: 溶離剤としてジクロロメタンを使用)により次に高速液体ク

ロマトグラフィー（シリカゲル：溶離剤としてジクロロメタンを使用）により精製した。残留物をジクロロメタンから再結晶して1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-フェニル-3-キノリンカルボキサミド6.75g(45%)を得た。融点203~205℃

元素分析値 (C₂₂H₁₆N₂O₂として)

	C%	H%	N%
計算値:	77.63	4.74	8.23
実測値:	77.21	4.83	8.18

実施例 17

1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド8.0gをクロロホルム250ml中に

3-キノリンカルボキサミド9.0gを熱トルエン250ml中に溶解した溶液を活性二酸化マンガ36.0gで処理しそして周囲温度で2時間攪拌した。このスラリーを濾過し次いで蒸発させた。残留物をクロロホルムから再結晶して1,4-ジヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド6.0g(66%)を得た。融点252~254℃

元素分析値 (C₂₀H₁₄N₃O₂Sとして)

	C%	H%	N%
計算値:	66.46	4.46	11.63
実測値:	66.16	4.35	11.29

実施例 19

1,4-ジヒドロ-N-(6-メチル-2-ピリジル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド

溶解した溶液を活性二酸化マンガ33.0gで処理しそして室温で6時間攪拌した。このスラリーを濾過し次いで蒸発させた。残留物をクロロホルムから再結晶して1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド5.46g(90%)を得た。融点298~300℃

元素分析値 (C₂₀H₁₄N₄O₂として)

	C%	H%	N%
計算値:	70.16	4.12	16.37
実測値:	69.52	4.21	16.33

実施例 18

1,4-ジヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-1-フェニル-

2-アミノ-6-メチルピリジン5.49gおよび1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル10gをトルエン500ml中に溶解した溶液を4Åモレキュラーシーブ10g含有のソックスレー装置中で24時間還流した。この溶液を濾過し次いで蒸発させた。残留物を高速液体クロマトグラフィー（シリカゲル：溶離剤としてジクロロメタンを使用）により精製して1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(6-メチル-2-ピリジル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド9.8gを得、これをクロロホルム中に溶解し、活性二酸化マンガ35gで処理しそして室温で3時間攪拌した。このスラリーを濾過し次いで蒸発させた。残留物をジエチルエーテルから再結晶して1,4-ジヒドロ-N-(6-メチル-2-ピリジル)-4-オキソ-

1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド5.8
g(24%)を得た。融点273~274℃
元素分析値(C₂₂H₁₇N₃O₂として)

	C%	H%	N%
計算値:	74.36	4.82	11.81
実測値:	74.15	4.90	11.77

実施例 20

1,4-ジヒドロ-N-(5-メチル-2-ピリ
ジル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノ
リンカルボキサミド

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(5-
メチル-2-ピリジル)-1-フェニル-3-
キノリンカルボキサミド1230gをクロロホル
ム250ml中に溶解した溶液を活性二酸化マン
ガン50.0gで処理しそして室温で2時間攪拌し
た。このスラリーを濾過し次いで蒸発させた。
残留物をクロロホルムから再結晶して1,4-ジ

ヒドロ-N-(5-メチル-2-ピリジル)-
4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカル
ボキサミド10.96g(91%)を得た。融点248~
250℃

元素分析値(C₂₂H₁₇N₃O₂として)

	C%	H%	N%
計算値:	74.35	4.82	11.82
実測値:	74.54	5.00	11.85

実施例 21

N-(2-ベンゾチアゾリル)-1,4-ジヒド
ロ-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリン
カルボキサミド

N-(2-ベンゾチアゾリル)-1,2-ジヒ
ドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノ
リンカルボキサミド9.66gをトルエン250ml
中に溶解した溶液を活性二酸化マンガ
ン39.0gで処理しそして室温で4時間攪拌した。このス

ラリーを濾過し次いで蒸発させた。残留物を高
速液体クロマトグラフィー(シリカゲル:溶離
剤としてジクロロメタンを使用)により精製し
次いでジクロロメタンから再結晶してN-(2-
ベンゾチアゾリル)-1,4-ジヒドロ-4-
オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキ
サミド4.6g(48%)を得た。融点295~297℃

元素分析値(C₂₃H₁₅N₃O₂Sとして)

	C%	H%	N%
計算値:	69.50	3.80	10.57
実測値:	69.22	3.98	10.50

特許出願人 ヘキスト-ルセル・ファーマシユウ
ティカルズ・インコーポレイテッド

代理人 弁理士 高 木 千

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 401/12	2 4 1	6742-4C
417/12	2 1 5	6742-4C
// A 61 K 31/47	ABE	
31/495	AAH	

⑦発 明 者	ラッセル、リチャード・リー・ヘイマー	アメリカ合衆国ニュージャージー州 (07931) フアーヒルズ、ビー・オー・ボックス344
--------	--------------------	---

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.